

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 7/64, A61K 38/13	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/67280 (43) Date de publication internationale: 29 décembre 1999 (29.12.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01480 (22) Date de dépôt international: 21 juin 1999 (21.06.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/07846 22 juin 1998 (22.06.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): VISKOV, Christian [FR/FR]; 3, rue du Béarn, F-91130 Ris Orangis (FR). (74) Mandataire: NIEDERST, Claire; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: NOVEL METHOD FOR PREPARING CYCLOSPORIN DERIVATIVES (54) Titre: NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE CYCLOSPORINE (57) Abstract <p>The invention concerns a novel method for preparing an intermediate polyanion for preparing cyclosporin derivatives by treating a cyclosporin with a hexamethyldisilazane metal salt, optionally in the presence of a metal halide. The treated cyclosporin has one or several free hydroxy groups and/or non-methylated nitrogen atoms in position α and/or any other acid group capable of deprotonation which are optionally deprotonated or in protected form.</p> (57) Abrégé <p>Nouveau procédé de préparation d'un polyanion intermédiaire pour la préparation de dérivés de cyclosporine par traitement d'une cyclosporine avec un sel métallique de l'hexaméthylidisilazane, éventuellement en présence d'un halogénure de métal. La cyclosporine traitée possède un ou des groupements hydroxy libres et/ou un ou des atomes d'azote non-méthylés en position α et/ou tout autre groupement acide déprotonable qui sont éventuellement déprotonés ou sous forme protégée.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

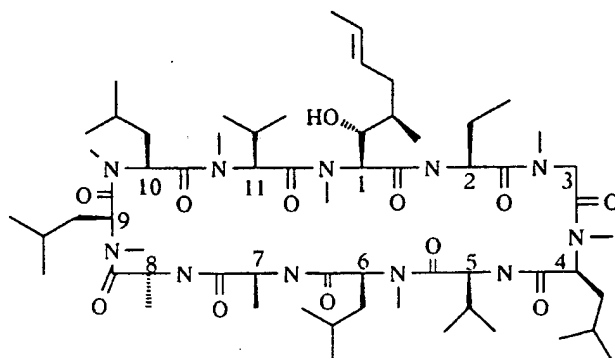
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE CYCLOSPORINE

La présente invention se rapporte à un nouveau procédé de préparation de dérivés de cyclosporine modifiés en position -3, qui consiste à traiter une cyclosporine avec un sel métallique de l'hexaméthylsilazane.

- 5 Les cyclosporines constituent un groupe d'undécapeptides poly-N-méthylés cycliques qui possèdent dans la majorité des cas des propriétés immunosuppressives, anti-inflammatoires, et anti-parasitaires, mais qui peuvent aussi être non-immunosuppressives et présenter une activité sur le VIH (Virus de l'Immuno-déficience Humaine).
- 10 Une des premières cyclosporines naturelles à avoir été isolée est connue sous le nom de cyclosporine A dont la structure est la suivante :



- Aujourd'hui, de nombreuses cyclosporines naturelles sont connues et isolées (par exemple les cyclosporines A à Z ci-après dénommées "cyclosporines"), et de
- 15 nombreuses cyclosporines de synthèse ont été préparées (ci-après dénommées "dérivés de cyclosporine").

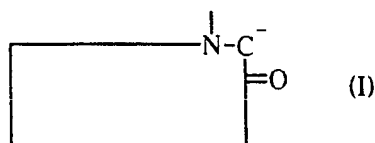
- Actuellement, les dérivés de cyclosporine modifiés en positions -3 sont obtenus selon la méthode décrite dans le brevet EP 194972. Cette méthode consiste notamment à traiter dans un premier temps une cyclosporine avec un dérivé organométallique sous
- 20 atmosphère inerte, puis à préparer dans un second temps des dérivés de cyclosporine modifiés en position -3 par addition d'un agent électrophile. Le principal inconvénient de cette méthode réside dans le fait que le rendement global est généralement


extrêmement faible. Par ailleurs, il est nécessaire de travailler en présence d'un très large excès d'électrophile. Par cette méthode, il se forme de plus l'épimère S en quantité importante par rapport à l'épimère R, et une étape de séparation est donc nécessaire.

- 5 Aujourd'hui, la demanderesse a montré que le procédé selon l'invention permet d'aboutir à des dérivés de cyclosporine modifiés en position -3 avec un rendement nettement amélioré. Un autre avantage de ce procédé réside dans le fait que la réaction est menée à une température beaucoup moins basse et avec un excès d'électrophile nettement moins important, ce qui facilite la mise en oeuvre à l'échelle industrielle. La
10 demanderesse a également mis en évidence que l'épimère R requis est formé de façon beaucoup plus sélective.

La présente invention est ainsi caractérisée en ce que l'on prépare un polyanion intermédiaire pour la préparation de dérivés de cyclosporine par traitement d'une cyclosporine par un sel métallique de l'hexaméthylidisilazane, éventuellement en
15 présence d'un halogénure de métal.

Le polyanion obtenu a pour formule générale :



- dans laquelle  représente une cyclosporine pour laquelle un ou des groupements hydroxy libres et/ou un ou des atomes d'azote non-méthylés en position
20 α et/ou tout autre groupement acide déprotonable sont éventuellement déprotonés ou sous forme protégée.

Généralement, on effectue la réaction dans un éther aliphatique ou cyclique, un hydrocarbure aromatique, ou dans un mélange de ces solvants. A titre d'exemple, on peut citer le tétrahydrofurane (THF), le t-butylméthyléther (TBME), le
25 diméthoxyéthane (DME), l'anisole, le dioxane ou le toluène. De façon préférée, on

opère dans le t-butylméthyléther ou dans le tétrahydrofuranne en présence d'hydrocarbure aromatique.

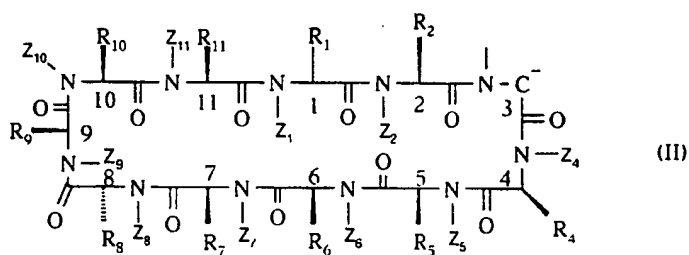
Le traitement de la cyclosporine est mis en oeuvre à une température comprise entre -40 et 0°C. De façon avantageuse, la réaction est initiée à une température comprise
5 entre -25 et -15°C.

On opère selon l'invention en présence de 20 à 30 équivalents molaires de sel métallique de l'hexaméthylidisilazane, et de préférence entre 23 et 28 équivalents molaires. Le sel métallique de l'hexaméthylidisilazane peut être à titre d'exemple un sel alcalin de l'hexaméthylidisilazane. Notamment, il peut s'agir du sel de lithium de
10 l'hexaméthylidisilazane, du sel de sodium de l'hexaméthylidisilazane, ou encore du sel de potassium de l'hexaméthylidisilazane. Avantageusement, on opère en présence du sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane.

Selon une variante de l'invention, la préparation du polyanion de cyclosporine peut être réalisée en présence d'halogénures de métaux. Par exemple, il peut s'agir du chlorure
15 de lithium, du chlorure de césium, du fluorure de césium, du chlorure mercurique, du chlorure cuivreux etc... De façon avantageuse, on opère en présence de 2 à 8 équivalents molaires de chlorure de césium ou de lithium, et plus préférentiellement en présence de 5 à 7 équivalents molaires de chlorure de césium.

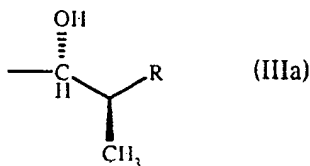
Par ailleurs, le ratio (poids/poids) de cyclosporine mise en jeu par rapport au poids
20 total de la solution est généralement inférieur ou égal à 10 %. Préférentiellement, la réaction est effectuée avec un ratio de cyclosporine inférieur ou égal à 6 %. Avantageusement, on introduit entre 2 et 5 % de cyclosporine.

Selon un aspect préféré de la présente invention, le polyanion obtenu a pour formule :



pour laquelle :

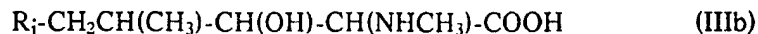
- i) Les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont définis comme pour la cyclosporine A, ou bien
- 5 ii) Les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont définis comme pour la cyclosporine A, à l'exception de R_4 et Z_4 qui sont définis de façon à avoir en position -4 l'acide aminé 4'-(hydroxy)méthylleucine, ou bien
- iii) Les substituants R_2 , R_5 à R_{11} et Z_2 , Z_5 à Z_{11} sont définis comme pour la cyclosporine A, et
- 10 • Z_1 est un groupement méthyle, et R_1 a pour formule :



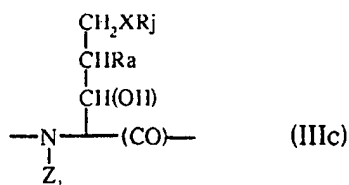
- R étant un groupement de formule $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}'$ pour lequel R' représente un radical alkylthio, aminoalkylthio, alkylaminoalkylthio, dialkylaminoalkylthio, pyrimidinylthio, thiazolylthio, N-alkylimidazolylthio, hydroxyalkylphénylthio, hydroxyalkylphényloxy, nitrophénylamino, ou 2-oxopyrimidin-1-yle,
- 15 ou
- R étant un groupement de formule $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Alk}$ pour lequel Alk représente un groupement alkyle, et
- Z_4 et R_4 sont des radicaux tels que l'on a en position -4 un acide aminé
- 20 méthylleucine (MeLeu) ou 4'-hydroxyMeLeu, ou bien,

iv)

- Z_1 et R_1 sont des groupements tels que l'on a en position -1 une homothréonine substituée de formule générale :



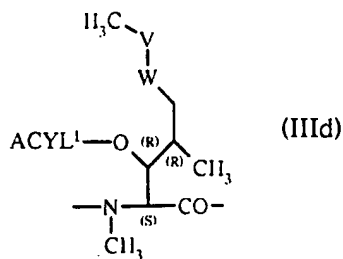
- 5 dans laquelle R_1 représente le n-propyle ou le propényle et la double liaison présente de préférence une configuration trans, et
- R_2 et Z_2 sont des radicaux tels que l'on a en position -2 l'acide alpha-aminobutyrique (α Abu), la valine (Val), la norvaline (Nva), ou la thréonine (Thr), et
 - 10 • R_4 et Z_4 sont des radicaux tels que l'on a en position -4 la N-méthyl-gamma-hydroxy-leucine ou la N-méthyl-gamma-acétyloxy-leucine, et
 - R_5 et Z_5 sont des radicaux tels que l'on a en position -5 la valine, et
 - R_6 , Z_6 , R_9 , Z_9 , R_{10} et Z_{10} sont des radicaux tels que l'on a en position -6, -9, et -10 la N-méthylleucine, et
 - 15 • Z_7 et R_7 sont des radicaux tels que l'on a en position -7 l'alanine (Ala), et
 - Z_8 et R_8 sont des radicaux tels que l'on a en position -8 la (D)-alanine ou la (D)-sérine, et
 - Z_{11} et R_{11} sont des radicaux tels que l'on a en position -11 la N-méthyl-valine, ou bien,
 - 20 v) Z_1 et R_1 sont des groupements tels que l'on a en position -1 un substituant MeBmt ou un substituant ayant pour formule générale :



- R_j représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle inférieur, un alcényle inférieur, un halogénoalkyle inférieur, un aryle, un alkyloxy inférieur, un alkoxy C_{1-6} alkyle, un hydroxyméthyle, un alkylthio inférieur, un alkylthio C_{1-6} alkyle, un
- 25

- mercaptoC₁₋₆alkyle, ou un hétéroaryle, les groupements aryle et hétéroaryle pouvant être substitués avec un ou plusieurs groupements fonctionnels alkyle C₁₋₆, alcanoyle C₁₋₆, halogénoalkyle C₁₋₆, halogène, cyano, hydroxyalkyle C₁₋₃, alkyloxy C₁₋₆, alkyl-S(O)_n C₁₋₆ avec n = 0, 1, ou 2, NR_bCOR_c avec R_b et R_c représentant
- 5 indépendamment H ou un alkyle C₁₋₆, -NO₂, -NR_bR_c, -OR_b, -CONR_bR_c, -COR_b, -NR_bCONR_bR_c, NR_bCOR_c, -OCOR_b, -SCOR_b, ou -OCH₂O-, et
- R_a étant un alkyle inférieur, Z₁ étant un alkyle inférieur, un phénylalkyle inférieur, ou un aryle, et X représentant S, SO, SO₂, O, ou bien NR_b, et
- Z₂ et R₂ sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé L-2-aminobutyryle, norvalyle, L-thréonyle, ou bien le même acide aminé qu'en position -
 - 10 1, et
 - Z₄ et R₄ sont des substituants tels que l'on a en position -4 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle, et
 - Z₅ et R₅ sont des substituants tels que l'on a en position -5 l'acide aminé L-valyle,
 - 15 ou norvalyle, et
 - Z₆ et R₆ sont des substituants tels que l'on a en position -6 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle, et
 - Z₇ et R₇ sont des substituants tels que l'on a en position -7 l'acide aminé L-alanyle, L-2-aminobutyryle, ou L-phénylalanyle, et
 - 20 • Z₈ et R₈ sont des substituants tels que l'on a en position -8 l'acide aminé D-alanyle ou L-alanyle, et
 - Z₉ et R₉ sont des substituants tels que l'on a en position -9 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle ou N-méthyl-L-valyle, et
 - Z₁₀ et R₁₀ sont des substituants tels que l'on a en position -10 l'acide aminé N-
 - 25 méthyl-L-leucyle ou L-leucyle, et
 - Z₁₁ et R₁₁ sont des substituants tels que l'on a en position -11 l'acide aminé N-méthyl-L-valyle, L-valyle, ou L-2-aminobutyryle, ou bien
- vi) Les substituants R₄ à R₁₁, et Z₄ à Z₁₁ sont définis comme pour la cyclosporine A, et :

- Z_1 et R_1 sont des substituants tels que l'on a en position -1 l'acide aminé MeBmt ou dihydro-MeBmt, et
 - Z_2 et R_2 sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé α Abu, Thr, Val, ou Nva, ou bien
- 5 vii) Les substituants R_7 à R_{11} , et Z_7 à Z_{11} sont définis comme pour la cyclosporine A, et :
- Z_1 et R_1 sont des substituants tels que l'on a en position -1 l'acide aminé MeBmt, dihydro-MeBmt, ou 8'-hydroxy-MeBmt, et
 - Z_2 et R_2 sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé α Abu, Val, Thr, Nva, ou MeOThr, et
 - Z_4 et R_4 sont des substituants tels que l'on a en position -4 l'acide aminé MeLeu, γ -hydroxy-MeLeu, Melle, MeVal, MeThr, MeAla, MeaIle, ou MeaThr, et
 - Z_5 et R_5 sont des substituants tels que l'on a en position -5 l'acide aminé Val, Leu, MeVal, ou MeLeu, et
 - 15 • Z_6 et R_6 sont des substituants tels que l'on a en position -6 l'acide aminé MeLeu, γ -hydroxy-MeLeu, ou MeAla,
- à condition que lorsque R_4 et Z_4 signifient MeLeu, R_5 et Z_5 signifient alors MeVal ou MeLeu ou bien R_1 et Z_1 signifient 8'-hydroxy-MeBmt, ou bien
- viii) Les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} définissent une cyclosporine pour laquelle
- 20 le carbone en 3' du résidu en position -1 ou le carbone en β du résidu en position-2 est substitué par O-acyle ou oxo, et notamment
- Z_1 et R_1 sont des substituants tels que l'on a en position -1 un résidu de formule générale

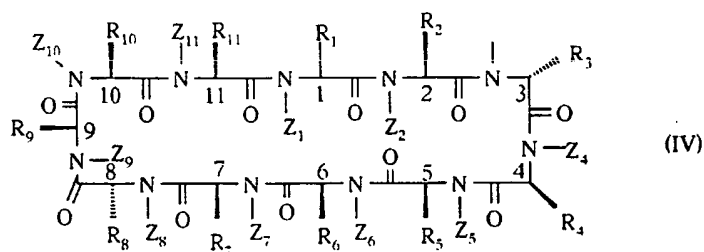


pour laquelle -v-w- est $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ou CH=CH trans et ACYL^1 représente un groupe acyle, et

- Z_2 et R_2 sont des substituants tels que l'on a en position -2 un acide aminé αAbu , Val, Thr, Nva, ou le résidu d'un α -acide aminé β -O-acylé, et
- 5 • Z_5 et R_5 sont des substituants tels que l'on a en position -5 un acide aminé Val, ou Nva lorsque l'on a simultanément un acide aminé Nva en position -2, et
- Z_8 et R_8 sont des substituants tels que l'on a en position -8 un acide aminé (D)-Ala, un résidu d'un α -acide aminé β -O-acylé ou β -hydroxylé ayant la configuration (D), et
- 10 • les substituants en position -4, -6, -7, et -9 à -11 sont définis comme pour la cyclosporine A,

un ou des groupements hydroxy et/ou un ou des atomes d'azote non-méthylés en position α et/ou tout autre groupement acide déprotonable présents dans ladite formule générale (II) étant éventuellement déprotonés ou sous forme protégée.

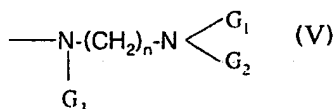
- 15 Les polyanions de formule générale (II) résultants du procédé selon l'invention sont particulièrement intéressants comme intermédiaires pour la préparation de dérivés de cyclosporine de formule générale :



pour laquelle :

- 20 1) les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis ci-avant en i), et R_3 représente un substituant -S-Alk- R° pour lequel :
- Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
 - R° représente

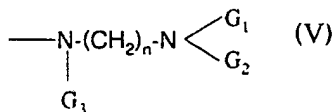
- soit un radical carboxy ou alkyloxycarbonyle,
- soit un radical $-NG_1G_2$ pour lequel G_1 et G_2 , identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène, ou des radicaux alkyle, alcényle (2 à 4C), cycloalkyle (3 à 6C), phényle éventuellement substitué (par un atome d'halogène, alkyloxy, alkyloxycarbonyle, amino, alkylamino ou dialkylamino), ou représentent des radicaux benzyle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé contenant 5 ou 6 chaîons et 1 à 3 hétéroatomes, ou pour lequel G_1 et G_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle contenant 4 à 6 chaîons, saturé ou insaturé, pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par alkyle, phényle ou benzyle,
- soit un radical de formule générale :



pour lequel G_1 et G_2 sont définis comme ci-dessus, G_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et n est un nombre entier de 2 à 4, les portions ou radicaux alkyle définis ci-dessus étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien

2) les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis ci-avant en ii), et R_3 représente $-S-CH_3$ ou un substituant $-S-Alk-R^\circ$ pour lequel :

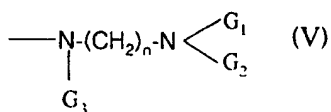
- Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
- R° représente
 - soit un radical hydroxy, carboxy ou alkyloxycarbonyle,
 - soit un radical $-NG_1G_2$ ou un radical de formule générale :



tels que définis ci-avant,

3) les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis ci-avant en iii), et R_3 est un radical de structure -S-Alk- R° pour lequel :

- Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
- R° représente
 - soit un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, carboxy ou alkyloxycarbonyle,
 - soit un radical -NG₁G₂ pour lequel G₁ et G₂ identiques ou différents représentent des atomes d'hydrogène, ou des radicaux alkyle, cycloalkyle (3 à 6C), phényle éventuellement substitué (par un atome d'halogène, alkyloxy, alkyloxycarbonyle, amino, alkylamino ou dialkylamino), ou représentent des radicaux benzyle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé contenant 5 ou 6 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes, ou pour lequel G₁ et G₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par alkyle,
 - soit un radical de formule générale :



tel que défini précédemment, ou bien

4) les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis ci-avant en iv), et R_3 est un substituant :

- alkyle en C₂ à C₆, alcényle, alcynyle, linéaires ou ramifiés, ces groupes pouvant encore être substitués par un groupe hydroxy, amino, alkylamino en C₁ à C₄, dialkylamino en C₁ à C₃, alkyloxy, ou acyloxy, ou
- COOG₄ ou CONHG₄, G₄ étant un alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié, ou

- -Y-G₅ dans laquelle Y = S, O, et G₅ est un alkyle en C₁ à C₄, un alcényle ou un alcynyle, linéaires ou ramifiés, et dans laquelle si Y = S, G₅ peut être aussi un aryle ou un hétéroaryle, ou
 - un groupement halogène, ou cyano, ou
- 5 - CHG₆G₇, dans laquelle G₆ est un atome d'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, phényle, et G₇ est un atome d'hydrogène, ou un groupe hydroxy, halogène, amino, alkylamino en C₁ à C₄, dialkylamino en C₁ à C₄, acyloxy, *t*-butoxycarbonyl-amino-éthoxy-éthoxy-acétyloxy, ou alkylloxycarbonyl, ou bien
- 10 5) Les substituants R₁ à R₁₁ et Z₁ à Z₁₁ sont tels que définis ci-avant en v), et R₃ est un groupement tel que l'on a en position -3 un résidu α -(méthylmercapto)-sarcosyl ou N-méthyl-(D)-alanyl, ou bien
- 15 6) Les substituants R₁ à R₁₁ et Z₁ à Z₁₁ sont tels que définis ci-avant en vi), et R₃ est un groupement C₁₋₆alkyle, halogénoC₁₋₆alkyle, hydroxyC₁₋₆alkyle, mercaptoC₁₋₆alkyle, amino C₁₋₆alkyle, C₂₋₅alkoxycarbonyl-amino-(C₁₋₄alkyle), nitroC₁₋₆alkyle, cyanoC₁₋₅alkyle, C₁₋₆alkoxy-(C₁₋₆alkyle), C₁₋₆alkylthio-(C₁₋₆alkyle), C₂₋₇alcanoyloxy-(C₁₋₆alkyle), C₂₋₇dialcanoyloxy-(C₁₋₆alkyle), carboxy-(C₁₋₆alkyle), C₂₋₇alkoxycarbonyl-(C₁₋₆alkyle), amino-carbonyl-(C₁₋₄alkyle), aminocarbonyloxy-(C₁₋₄alkyle), amino-(C₁₋₄alcanoyloxy)-(C₁₋₄alkyle), amino-(C₂₋₉alkoxycarbonyl)-(C₁₋₄alkyle), C₂₋₇alkylcarbonyl, C₂₋₇alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkylthio, hydroxy-C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkoxy-(C₁₋₆alkylthio), C₂₋₁₁alcanoyloxy-(C₂₋₄alkylthio), C₂₋₁₁alcanoyloxy-(C₂₋₄alkyl-sulfinyle), C₂₋₁₁alcanoyloxy-(C₂₋₄alkylsulfonyl), aminocarbonyloxy-(C₂₋₄alkyl-thio), C₂₋₁₁amino-alcanoyloxy-(C₂₋₄alkylthio), aminocarbonyloxy-(C₂₋₄alkyl-sulfinyle), aminocarbonyl-oxy-(C₂₋₄alkylsulfonyl), aminoalcanoyloxy-(C₂₋₄alkyl-sulfinyle), aminoalcanoyloxy-(C₂₋₄alkylsulfonyl), aminocarbonyl, C₃₋₆alcényle, C₃₋₆alcynyle, halogénoC₃₋₆alcényle, halogénoC₃₋₆alcynyle, hydroxyC₃₋₆alcényle, aryl-(C₁₋₆alkyle), aryl-(C₁₋₆alkyle) hydroxylé, aryl-(C₃₋₆alcényle), aryl-(C₃₋₆alcynyle), aryl-(C₃₋₆alcényle) hydroxylé, aryl-(C₃₋₆alcynyle) hydroxylé, arylthio, hétéroarylthio, aryl-(C₂₋
- 20
- 25

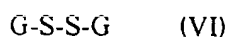
5alkoxycarbonylamino)-(C₁₋₄alkyle), halogène, cyano, ou un groupe de formule Q-(CH₂-CH₂-O)_n-CO-O-CH₂- pour laquelle n est 1, 2, ou 3, et Q est amino, ou bien

7) les substituants R₁ à R₁₁ et Z₁ à Z₁₁ sont tels que définis ci-avant en vii), et R₃ est un groupement tel que l'on a en position -3 un acide aminé (D)-MeAla, ou bien

- 5 8) les substituants R₁ à R₁₁ et Z₁ à Z₁₁ sont tels que définis ci-avant en viii), et R₃ est un groupement tel que l'on a en position -3 un α-acide aminé N-méthylé en position α et ayant la configuration (D).

- 10 Les dérivés de cyclosporine de formule générale (IV) peuvent être obtenus par addition sur un polyanion de formule générale (II) d'un agent électrophile. Lorsque les substituants de cet agent peuvent interférer avec la réaction, il est préférable de les protéger préalablement avec des radicaux compatibles et pouvant être mis en place et éliminés sans toucher au reste de la molécule. L'addition peut être suivie le cas échéant des étapes de séparation et de purification du dérivé de cyclosporine de formule (IV) selon les méthodes connues de l'homme du métier.

- 15 Les dérivés de cyclosporine de formule générale (IV) dont les substituants sont définis comme en 1), 2), 3), ou 4) pour lesquels R₃ est S-G₅ peuvent être obtenus par addition sur un polyanion de formule générale (II) d'un disulfure de formule générale :



- 20 pour lequel G est Alk-R° ou G₅ tels que définis ci-avant en 1), 2), 3), ou 4), les fonctions du polyanion pouvant interférer avec la réaction ayant été le cas échéant préalablement protégées, suivie de l'élimination le cas échéant du/des radicaux protecteurs.

- 25 Le disulfure de formule générale (VI) est généralement additionné soit pur soit en solution dans un solvant organique tel qu'un éther aliphatique ou cyclique (par exemple le tétrahydrofuranne, le t-butylméthyléther ou le diméthoxyéthane) ou un hydrocarbure (le toluène par exemple), à une température comprise entre -40 et 0°C.

Préférentiellement, l'addition du disulfure est mise en oeuvre à une température comprise entre -25 et -15°C inclus.

Après addition du disulfure de formule générale (VI), le mélange réactionnel est avantageusement porté à une température supérieure à 0°C. Préférentiellement, le
5 mélange réactionnel est maintenu entre 0 et 30°C, et l'évolution de la réaction est suivie selon les méthodes connues de l'homme du métier. Encore plus préférentiellement, le mélange réactionnel est maintenu à une température comprise entre 15 et 25°C inclus.

Le disulfure de formule générale (VI) peut être obtenu à partir de deux équivalents
10 d'un composé de formule générale G-SH pour lequel G est Alk-R° ou G₅ tels que définis précédemment en 1), 2), 3), ou 4). On opère en milieu oxydant, dans un solvant organique (par exemple dans l'oxyde de diéthyle ou dans le dichlorométhane) ou dans un alcool (par exemple le méthanol ou l'éthanol), et en présence d'un hydroxyde alcalin. Notamment, le milieu oxydant est obtenu par passage d'oxygène ou par
15 adjonction de diiode dans un solvant organique, par exemple l'oxyde de diéthyle. De façon préférée, l'hydroxyde alcalin est l'hydroxyde de sodium.

Lorsque les substituants du radical G peuvent interférer avec la réaction, il est préférable de les protéger préalablement par des radicaux compatibles et pouvant être
20 mis en place et éliminés sans toucher au reste de la molécule. De plus les radicaux hydroxy présents sur la cyclosporine peuvent être éventuellement protégés par tout groupement qui n'interfère pas avec la réaction.

A titre d'exemple, les groupements protecteurs peuvent être choisis parmi les radicaux décrits par T.W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Inter-
science Publication (1991) ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry,
25 Plenum Press (1973).

Dans la formule générale (V), lorsque G_1 et/ou G_2 représentent un substituant hétérocyclyle, celui-ci peut être avantageusement choisi parmi pyridyle, tétrahydropyridyle, pipéridyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle.

5 Lorsque G_1 et G_2 forment un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, le radical hétérocyclyle peut être choisi à titre d'exemple parmi azétidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, N-méthyl pipérazinyle, N-phényl pipérazinyle, N-benzyl pipérazinyle, pyridyle, imidazolyle, morpholino, thiomorpholino, tétrahydropyridyle, méthyl tétrahydropyridyle (par exemple 4-méthyl tétrahydropyridyle), phényl tétrahydropyridyle (par exemple 4-phényl tétrahydropyridyle).

10 La réaction de thioalkylation peut être suivie le cas échéant des étapes de séparation et de purification du dérivé de cyclosporine de formule générale (IV) selon les méthodes connues de l'homme du métier. Notamment, on peut opérer par les méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

15 Les dérivés de formule générale (IV) pour laquelle les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis en 4) à l'exception de R_3 représentant S-G₅, peuvent être obtenus à partir du polyanion selon l'invention par les méthodes décrites dans la demande de brevet WO 97/04005 ou par toute autre méthode équivalente.

20 Les dérivés de formule générale (IV) pour laquelle les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis en 5) peuvent être obtenus à partir du polyanion selon l'invention par analogie avec les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 194972.

25 Les dérivés de formule générale (IV) pour laquelle les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis en 6) peuvent être obtenus à partir du polyanion selon l'invention par les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 194 972 ou par toute autre méthode équivalente.

Les dérivés de formule générale (IV) pour laquelle les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis en 7) peuvent être obtenus à partir du polyanion selon

l'invention par analogie avec les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 194 972.

Les dérivés de formule générale (IV) pour laquelle les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis en 8) peuvent être obtenus à partir du polyanion selon
5 l'invention par analogie avec les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 194 972.

Il est entendu que les dérivés de cyclosporine obtenus peuvent être éventuellement transformés en sels lorsqu'ils existent.

Les dérivés de cyclosporine tels que définis en 1), 2), 3), 4), et 7) sont utiles pour le
10 traitement et/ou la prophylaxie des infections à rétrovirus, et plus particulièrement du SIDA (syndrome d'immuno-déficience acquise) et de syndromes associés [ARC (AIDS related complex)]. Ils présentent l'avantage d'être très faiblement immunosuppresseurs.

Les dérivés de cyclosporine tels que définis en 5) présentent une activité immunosuppressive, et sont donc utiles pour le traitement de diverses maladies
15 inflammatoires chroniques et des maladies auto-immunes.

Les dérivés de cyclosporine tels que définis en 6) et en 8) possèdent :

- soit une activité immunosuppressive, et ils sont donc utiles notamment pour le traitement et/ou la prophylaxie des maladies auto-immunes ou pour prévenir le rejet d'organes transplantés,
- 20 - soit une activité anti-inflammatoire, et ils sont donc notamment utiles pour le traitement d'inflammations comme par exemple l'arthrite et les maladies rhumatismales,
- soit une activité anti-parasitaire, et ils sont par exemple utiles pour le traitement de la schistosomiasis, la filariasis, la leishmaniasis, la coccidioidomycosis, ou de la malaria.

Les exemples suivants, donnés à titre non-limitatif, illustrent la présente invention.

25 **Exemple 1 :** préparation de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A. Dans un réacteur sous atmosphère d'azote,

maintenu à -20°C et contenant une solution de 36,8 g de sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane dans 104 cm³ de t-butylméthyléther, on introduit 68 cm³ de toluène et 40 cm³ de t-butylméthyléther. Sous agitation, on ajoute une portion de 9,6 g de [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de -20°C, puis 8,3 g de chlorure de césium sont ajoutés en une portion. Le mélange réactionnel est agité durant 30 minutes, puis 25,5 g de disulfure de di-[2-(N,N-diméthylamino)éthyle] sont ajoutés en 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors porté à une température voisine de 25°C en approximativement 1 heure et 30 minutes. Après 2 heures d'agitation, on refroidit le mélange réactionnel à une température voisine de -10°C et on coule 14,4 cm³ d'acide acétique. Enfin, on ajoute 200 ml d'eau sans maintenir la température puis la phase organique est séparée après décantation.

L'analyse CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) par étalonnage externe de la phase organique indique que le mélange réactionnel contient 3,95 g [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A, ce qui correspond à un rendement molaire de 38%.

L'isolement de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A est réalisé de la façon suivante :

Après ajout de 100 cm³ d'eau distillée à la phase organique, le mélange est refroidi à 5°C. En approximativement 30 minutes et sous agitation, le pH de la phase aqueuse est amené à 6,5 par un ajout goutte à goutte d'acide méthanesulfonique (environ 21 cm³). A la phase organique décantée, on ajoute ensuite 20 g d'alumine et le mélange est agité pendant 10 minutes. Le mélange est filtré, et le solide récupéré est rincé par du t-butylméthyléther. Les phases organiques sont ensuite réunies et on additionne 200 ml d'eau distillée. Sous agitation, le pH est alors ajusté à 2 par ajout d'acide méthanesulfonique. Le mélange est agité durant 1 heure, et 50 cm³ d'acétonitrile sont additionnés. Enfin, la phase organique est décantée puis écartée.

La phase aqueuse est concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C jusqu'à l'élimination complète des solvants organiques. Puis, sous

agitation, le pH de la phase aqueuse est amené à 9 par ajout d'ammoniaque à 20%. La [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A brute précipite alors dans la phase aqueuse. Après isolement par filtration du précipité, puis séchage à 40°C pendant environ 12 heures sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 6 g de [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A brute.

Une portion de 1 g de [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A brute est purifiée par chromatographie sur une colonne de silice (0,63-0,20 mm; éluant : acétonitrile-méthanol/ammoniac (20 % aq.) 85:15:1 en volume). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,4 g de [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,23 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ 8β); 1,33 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7β); 1,60 (d, J = 5 Hz, 3H : CH₃ 1η); 1,68 et 2,36 (2 dd, J = 15 et 6,5 Hz, 1H chacun : CH₂ 4β); 2,23 (s large, 6H : N(CH₃)₂ du 2-diméthylaminoéthylthio en 3α); 2,40 (mt, 1H : CH 5β); de 2,50 à 2,85 (mt, 4H : SCH₂CH₂N du 2-diméthylaminoéthylthio en 3α); 2,68 - 3,09 - 3,16 - 3,22 - 3,42 et 3,47 (6 s, respectivement 6H - 3H - 3H - 3H - 3H et 3H : 7 NCH₃); 3,63 (d, J = 6 Hz, 1H : OH en 1β); 3,72 (mt, 1H : CH 1β); 4,52 (mt, 1H : CH 7α); 4,61 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α); 4,81 (mt, 1H : CH 8α); 4,95 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH α d'une leucine); de 5,00 à 5,10 (mt, 2H : CH 2α et CH α d'une leucine); 5,10 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11α); de 5,20 à 5,35 (mt, 2H : CH=CH); 5,40 (t, J = 6,5 Hz, 1H : CH 4α); 5,47 (d, J = 6 Hz, 1H : CH 1α); 5,68 (dd, J = 10,5 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine); 5,96 (s, 1H : CH 3α); 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8); 7,46 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5); 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7); 7,92 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2).

Exemple 2 : préparation du sel de méthanesulfonate de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ cyclosporine A. Dans un réacteur sous atmosphère

d'azote maintenu à -20°C et contenant une solution de 20,8 g de sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane dans 58 cm³ de t-butylméthyléther, on introduit 38 cm³ de toluène et 25 cm³ de t-butylméthyléther. Sous agitation, on ajoute en une portion 5,1 g de cyclosporine A puis 15 cm³ de t-butylméthyléther. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de -20°C puis 4,4 g de chlorure de césium sont ajoutés en une portion. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes, puis 13,9 g de disulfure de di-[2-(N,N-diméthylamino)éthyle] sont ajoutés en 10 minutes. Le mélange réactionnel est porté à une température voisine de 25°C en approximativement 1 heure et 30 minutes. Après 1 heure d'agitation, on refroidit le mélange réactionnel à une température d'environ -10°C et on coule 10 cm³ d'acide acétique. Enfin, on ajoute 75 cm³ d'eau sans maintenir la température, puis la phase organique est décantée.

L'analyse CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) par étalonnage externe de la phase organique indique que le mélange réactionnel contient 2,9 g [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ cyclosporine A, ce qui correspond à un rendement molaire de 53 %.

L'isolement du sel de méthanesulfonate de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ cyclosporine A est réalisé de la façon suivante :

La phase organique obtenue précédemment est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 35°C. Le résidu huileux orange obtenu (16,13 g) est traité par 240 cm³ d'éther de diéthyle, 1,3 litre d'eau distillée et 40 cm³ d'acide chlorhydrique 5N. La phase organique est décantée et écartée.

La phase aqueuse est extraite par 250 cm³ d'éther de diéthyle, puis elle est neutralisée par ajout de bicarbonate de sodium solide jusqu'à saturation. La dite phase aqueuse neutralisée est alors extraite par 250 cm³ d'éther de diéthyle. La phase organique est décantée et séparée, et la phase aqueuse est à nouveau extraite par 250 cm³ d'éther de diéthyle.

Les phases organiques réunies sont lavées par 180 cm³ au total d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, puis filtrées. Le filtrat est

concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C pour conduire à 4,5 g de [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ cyclosporine A brute sous la forme d'une meringue crème. Une portion de 1 g de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ cyclosporine A brute est purifiée par chromatographie sur colonne d'alumine neutre (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:4 en volume). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C pour donner 0,4 g d'une meringue blanche. La [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ cyclosporine A obtenue est rechromatographiée sur colonne d'alumine neutre (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:4 en volume). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C pour donner 0,1 g d'une meringue blanche. La dite meringue blanche est mise en solution dans 0,5 cm³ d'éther de diéthylique. A cette solution sont ajoutés 0,4 cm³ d'une solution 0,2 N d'acide méthanesulfonique dans l'éther de diéthylique. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange est filtré. Le solide est rincé par 2 fois 0,1 cm³ d'éther de diéthylique. Après séchage du solide à poids constant sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 30°C durant 24 heures, on obtient 0,06 g de sel de méthanesulfonate de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³ cyclosporine A sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,21 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 8β); 1,29 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7β); 1,69 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH₃ 1η); 1,99 (mt, 1H : CH 5β); 2,35 (s, 3H : CH₃ du méthanesulfonate); de 2,45 à 2,70 (mt, 2H : SCH₂ du 2-diméthyl aminoéthylthio en 3α); 2,64 - 2,80 - 2,86 - 2,93 - 2,99 et 3,17 (6 s, respectivement 3H - 6H - 9H - 3H - 3H et 3H : 7 NCH₃ et NCH₃ du 2-diméthyl aminoéthylthio en 3α); de 3,25 à 3,40 (mt, 2H : CH₂N du 2-diméthylaminoéthylthio en 3α); 3,99 (mt, 1H : CH 1β); 4,15 (mt, 1H : CH 7α); 4,26 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α); 4,42 (s large, 1H : OH en 1β); 4,79 (mt, 1H : CH 8α); 4,89 (mt, 1H : CH 2α); de 5,00 à 5,15 (mt, 1H : CH α d'une leucine); 5,11 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11α); 5,23 (mt,

2H : CH 1 α et CH α d'une leucine); 5,33 (dd, J = 10 et 5 Hz, 1H : CH α d'une leucine); de 5,30 à 5,50 et 5,62 (2 mts, 1H chacun : CH=CH); 5,48 (dd, J = 11 et 5 Hz, 1H : CH α d'une leucine); 6,87 (s, 1H : CH 3 α); 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7); 8,24 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2); 8,28 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8); 5 8,68 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5); 9,28 (mf, 1H : SO₃H du méthanesulfonate).

Exemple 3 : préparation de la [(R)-méthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A

Dans un réacteur sous atmosphère d'azote, maintenu à -20°C et contenant 19 g de sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane, on introduit 85 cm³ de tétrahydrofuranne et 10 22,5 cm³ de toluène. Sous agitation, on ajoute en une portion 4,8 g de cyclosporine A puis 10 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de -20°C puis 4,46 g de chlorure de césium sont ajoutés en une portion. Le mélange réactionnel est agité durant 15 minutes, puis 5,8 g de disulfure de diméthyle sont ajoutés en approximativement 15 minutes. Le mélange réactionnel est 15 porté à une température voisine de 25°C en approximativement 2 heures 30 minutes. Après 4 heures d'agitation, on refroidit le mélange réactionnel à une température voisine de -10°C et on coule 10 cm³ d'acide acétique. On ajoute 75 cm³ d'eau sans maintenir la température puis la phase organique est décantée. L'analyse CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) par étalonnage externe de la phase 20 organique indique que le mélange réactionnel contient 2,3 g [(R)-méthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A, ce qui correspond à un rendement molaire de 46 %.

L'isolement de la [(R)-méthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A peut être réalisé de la façon suivante :

A la phase organique obtenue précédemment, on ajoute 500 cm³ d'eau. Sous agitation, 25 on coule 40 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N en environ 15 minutes. Après 15 minutes d'agitation, la phase organique est décantée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient alors 6,3 g de [(R)-

méthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A brute sous la forme d'une meringue jaunâtre.

- Une portion de 0,1 g de [(R)-méthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A brute est purifiée par chromatographie sur couche mince de silice préparative (éluant :
 5 dichlorométhane/acétonitrile/propanol-2, 65/25/10 en volume). La silice contenant le produit attendu est prélevée et agitée avec 5 cm³ de dichlorométhane. Après filtration et évaporation sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C, on obtient 0,035 g de [(R)-méthylthio-Sar]³ [4'-hydroxy-MeLeu]⁴ cyclosporine A sous la forme d'un film incolore.
- 10 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,27 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ 8β); 1,37 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ 7β); 1,64 (d, J = 5 Hz, 3H : CH₃ en 1η); de 1.65 à 1.80 et 2,41 (respectivement mt et dd, J = 15 et 6,5 Hz, 1H chacun : CH₂ 4β); 2,17 (s, 3H : SCH₃); 2,47 (mt, 1H : CH 5β); 2,71 - 3,13 - 3,18 - 3,27 - 3,46 et 3,52 (6 s, respectivement 6H - 3H - 3H - 3H - 3H et 3H : 7 NCH₃); 3,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H : OH
 15 en 1β); 3,78 (mt, 1H : CH 1β); 4,56 (mt, 1H : CH 7α); 4,67 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α); 4,86 (mt, 1H : CH 8α); 5,00 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH α d'une leucine); de 5,05 à 5,15 (mt, 2H : CH 2α et CH α d'une leucine); 5,15 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11α); de 5,25 à 5,40 (mt, 2H : CH=CH); 5,45 (t, J = 6,5 Hz, 1H : CH 4α); 5,52 (d, J = 6 Hz, 1H : CH 1α); 5,72 (dd, J = 10,5 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine); 5,75 (s, 1H : CH 3α); 7,16 (d,
 20 J = 8 Hz, 1H : CONH en 8); 7,52 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5); 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7); 7,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2).

Exemple 4

En opérant de manière analogue à la méthode décrite dans les exemples précédents, on prépare les produits suivants :

- 25 [(R)-2-aminoéthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N-méthylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N-éthylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N-*i*.propylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

- [(R)-2-(N-*t*.butylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-2-(N-phénylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-2-(N-benzylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-2-(N-méthyl-N-éthylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
5 [(R)-2-(N-méthyl-N-allylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-2-(N-méthyl-N-phénylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-2-(N,N-di-*i*.propylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-2-(N,N-diallylamino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-aminopropylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
10 [(R)-3-(N-méthylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N-éthylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N-*i*.propylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N-*t*.butylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N-phénylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
15 [(R)-3-(N-benzylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N-méthyl-N-éthylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N-méthyl-N-*i*.propylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N-méthyl-N-*t*.butylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N-méthyl-N-allylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
20 [(R)-3-(N-méthyl-N-phénylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N-méthyl-N-benzylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N,N-diéthylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N,N-di-*i*.propylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-3-(N,N-diallylamino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
25 [(R)-3-(1-pipéridyl)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-4-aminobutylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-4-(N-méthylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-4-(N-éthylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
[(R)-4-(N-*i*.propylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
30 [(R)-4-(N-*t*.butylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

- [(R)-4-(N-phénylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-benzylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-méthyl-N-éthylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-méthyl-N-*i*.propylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 5 [(R)-4-(N-méthyl-N-*t*.butylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-méthyl-N-allylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-méthyl-N-benzylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N,N-diméthylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 10 [(R)-4-(N,N-diéthylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N,N-di-*i*.propylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N,N-diallylamino)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(1-pipéridyl)butylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-2-amino-2-méthylpropylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 15 [(R)-2-(N,N-diméthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-2-(N,N-diéthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-2-(1-pipéridyl)-2-méthylpropylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-3-amino-3-méthylbutylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-3-(N,N-diméthylamino)-3-méthylbutylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 20 [(R)-3-(N,N-diéthylamino)-3-méthylbutylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-3-(1-pipéridyl)-3-méthylbutylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-2-(1-morpholino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- [(R)-2-(1-azétidino)éthylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- {(R)-2-[1-(4-méthylpipérazino)]éthylthio-Sar}³-cyclosporine A ;
- 25 {(R)-2-[1-(4-phénylpipérazino)]éthylthio-Sar}³-cyclosporine A ;
- {(R)-2-[1-(4-benzylpipérazino)]éthylthio-Sar}³-cyclosporine A ;
- {(R)-2-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]éthylthio-Sar}³-cyclosporine A ;
- {(R)-2-[1-(4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]éthylthio-Sar}³-cyclosporine A ;
- [(R)-3-(1-morpholino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;
- 30 [(R)-3-(1-azétidino)propylthio-Sar]³-cyclosporine A ;

- {(R)-3-[1-(4-méthylpipérazino)]propylthio-Sar}³-cyclosporine A ;
 {(R)-3-[1-(4-phénylpipérazino)]propylthio-Sar}³-cyclosporine A ;
 {(R)-3-[1-(4-benzylpipérazino)]propylthio-Sar}³-cyclosporine A ;
 {(R)-3-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]propylthio-Sar}³-cyclosporine A ;
 5 {(R)-3-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]propylthio-Sar}³-cyclosporine A.
 [(R)-2-aminoéthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N-méthylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N-éthylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N-*iso*-propylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 10 [(R)-2-(N-*t*-butylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N-phénylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N-benzylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N-méthyl-N-éthylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine
 A ;
 15 [(R)-2-(N-méthyl-N-*iso*-propylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-
 cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N-méthyl-N-*tert*-butylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-
 cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N-méthyl-N-allylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 20 [(R)-2-(N-méthyl-N-phénylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine
 A ;
 [(R)-2-(N-méthyl-N-benzylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine
 A ;
 [(R)-2-(N,N-diéthylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 25 [(R)-2-(N,N-di-*iso*-propylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine
 A ;
 [(R)-2-(N,N-diallylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-2-(1-pipéridyl)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-3-aminopropylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 30 [(R)-3-(N-méthylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

- [(R)-3-(N-éthylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-3-(N-iso-propylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-3-(N-tert-butylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-3-(N-phénylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 5 [(R)-3-(N-benzylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-3-(N-méthyl-N-éthylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-3-(N-méthyl-N-*i*-propylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 10 [(R)-3-(N-méthyl-N-*t*-butylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-3-(N-méthyl-N-allylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-3-(N-méthyl-N-phénylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 15 [(R)-3-(N-méthyl-N-benzylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-3-(N,N-diéthylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 20 [(R)-3-(N,N-di-*i*-propylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-3-(N,N-diallylamino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-3-(1-pipéridyl)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-4-aminobutylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-4-(N-méthylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 25 [(R)-4-(N-éthylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-4-(N-*i*-propylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-4-(N-*t*-butylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-4-(N-phénylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
 [(R)-4-(N-benzylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

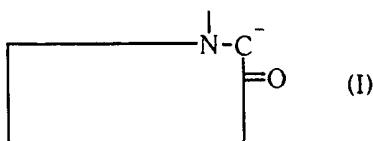
- [(R)-4-(N-méthyl-N-éthylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-méthyl-N-*i*-propylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 5 [(R)-4-(N-méthyl-N-*t*-butylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-méthyl-N-allylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 10 [(R)-4-(N-méthyl-N-benzylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N,N-diméthylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N,N-diéthylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N,N-di-*i*-propylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 15 [(R)-4-(N,N-diallylamino)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(1-pipéridyl)butylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-2-amino-2-méthylpropylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-2-(N,N-diméthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 20 [(R)-2-(N,N-diéthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-2-(1-pipéridyl)-2-méthylpropylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-3-amino-3-méthylbutylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-3-(N,N-diméthylamino)-3-méthylbutylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 25 [(R)-3-(N,N-diéthylamino)-3-méthylbutylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-3-(1-pipéridyl)-3-méthylbutylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-2-(1-morpholino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 30 [(R)-2-(1-azétidino)éthylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;

- {(R)-2-[1-(4-méthylpipérazino)]éthylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- {(R)-2-[1-(4-phénylpipérazino)]éthylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- {(R)-2-[1-(4-benzylpipérazino)]éthylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 5 {(R)-2-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]éthylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- {(R)-2-[1-(4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]éthylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- [(R)-3-(1-morpholino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 10 [(R)-3-(1-azétidino)propylthio-Sar]³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- {(R)-3-[1-(4-méthylpipérazino)]propylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- {(R)-3-[1-(4-phénylpipérazino)]propylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- 15 {(R)-3-[1-(4-benzylpipérazino)]propylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- {(R)-3-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]propylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A ;
- {(R)-3-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]propylthio-Sar}³-[4'-hydroxy-MeLeu]⁴-cyclosporine A.
- 20

REVENDICATIONS

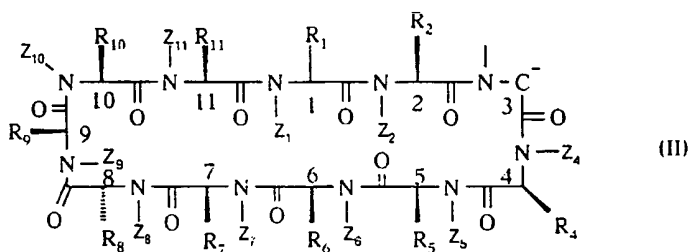
1. Procédé de préparation d'un polyanion intermédiaire pour la préparation de dérivés de cyclosporine caractérisé en ce que l'on traite une cyclosporine par un sel métallique de l'hexaméthylidisilazane, éventuellement en présence d'un halogénure de métal.

- 5 2. Procédé de préparation d'un polyanion intermédiaire pour la préparation de dérivés de cyclosporine selon la revendication 1 caractérisé en ce que le dit polyanion a pour formule :



- dans laquelle représente une cyclosporine sur laquelle un ou des groupements hydroxy et/ou un ou des atomes d'azote non-méthylés en position α et/ou tout autre groupement acide déprotonable sont éventuellement déprotonés, ou sont sous forme protégée.

3. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le dit polyanion a pour formule générale :



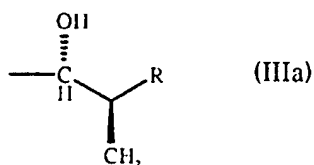
pour laquelle :

- i) Les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont définis comme pour la cyclosporine A, ou bien

ii) Les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont définis comme pour la cyclosporine A, à l'exception de R_4 et Z_4 qui sont définis de façon à avoir en position -4 l'acide aminé 4'-(hydroxy)MeLeu, ou bien

iii) Les substituants R_2 , R_5 à R_{11} et Z_2 , Z_5 à Z_{11} sont définis comme pour la cyclosporine A, et

- Z_1 est un groupement méthyle, et R_1 a pour formule :



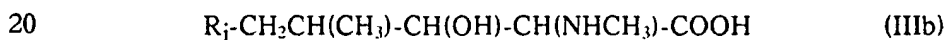
- R étant un groupement de formule $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}'$ pour lequel R' représente un radical alkylthio, aminoalkylthio, alkylaminoalkylthio, dialkyl-aminoalkylthio, pyrimidinylthio, thiazolylthio, N-alkylimidazolylthio, hydroxy-alkylphénylthio, hydroxyalkylphényloxy, nitrophénylamino, ou 2-oxopyrimidin-1-yle, ou

- R étant un groupement de formule $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Alk}$ pour lequel Alk représente un groupement alkyle, et

15 • Z_4 et R_4 sont des radicaux tels que l'on a en position -4 un acide aminé MeLeu ou 4'-hydroxyMeLeu, ou bien,

iv)

- Z_1 et R_1 sont des groupements tels que l'on a en position -1 une homothréonine substituée de formule générale :



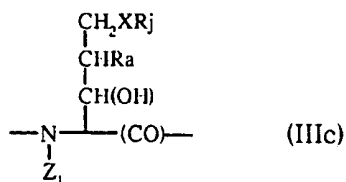
dans laquelle R_1 représente le n-propyle ou le propényle et la double liaison présente de préférence une configuration trans, et

- R_2 et Z_2 sont des radicaux tels que l'on a en position -2 l'acide alpha-aminobutyrique (αAbu), la valine (Val), la norvaline (Nva), ou la thréonine (Thr),

25 et

- R_4 et Z_4 sont des radicaux tels que l'on a en position -4 la N-méthyl-gamma-hydroxy-leucine ou la N-méthyl-gamma-acétyloxy-leucine, et
- R_5 et Z_5 sont des radicaux tels que l'on a en position -5 la valine, et
- R_6 , Z_6 , R_9 , Z_9 , R_{10} et Z_{10} sont des radicaux tels que l'on a en position -6, -9, et -10 la N-méthylleucine, et
- Z_7 et R_7 sont des radicaux tels que l'on a en position -7 l'alanine (Ala), et
- Z_8 et R_8 sont des radicaux tels que l'on a en position -8 la (D)-alanine ou la (D)-sérine, et
- Z_{11} et R_{11} sont des radicaux tels que l'on a en position -11 la N-méthyl-valine, ou bien,

v) Z_1 et R_1 sont des groupements tels que l'on a en position -1 un substituant MeBmt ou un substituant ayant pour formule générale :



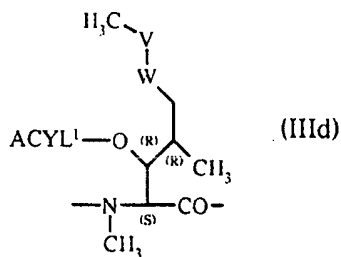
- R_j représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle inférieur, un alcényle inférieur, un halogénoalkyle inférieur, un aryle, un alkyloxy inférieur, un alkoxy C_{1-6} alkyle, un hydroxyméthyle, un alkylthio inférieur, un alkylthio C_{1-6} alkyle, un mercapto C_{1-6} alkyle, ou un hétéroaryle, les groupements aryle et hétéroaryle pouvant être substitués avec un ou plusieurs groupements fonctionnels alkyle C_{1-6} , alcanoyle C_{1-6} , halogénoalkyle C_{1-6} , halogène, cyano, hydroxyalkyle C_{1-3} , alkyloxy C_{1-6} , alkyl-S(O) $_n$ C_{1-6} avec $n = 0, 1, 2$, NR_bCOR_c avec R_b et R_c représentant indépendamment H ou un alkyle C_{1-6} , - NO_2 , - NR_bR_c , - OR_b , - CONR_bR_c , - COR_b , - $\text{NR}_b\text{CONR}_b\text{R}_c$, NR_bCOR_c , - OCOR_b , - SCOR_b , ou - $\text{OCH}_2\text{O-}$, et
- R_a étant un alkyle inférieur, Z_1 étant un alkyle inférieur, un phénylalkyle inférieur, ou un aryle, et X représentant S, SO, SO_2 , O, ou bien NR_b , et

- Z₂ et R₂ sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé L-2-aminobutyryle, norvalyle, L-thréonyle, ou bien le même acide aminé qu'en position -1, et
 - Z₄ et R₄ sont des substituants tels que l'on a en position -4 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle, et
 - Z₅ et R₅ sont des substituants tels que l'on a en position -5 l'acide aminé L-valyle, ou norvalyle, et
 - Z₆ et R₆ sont des substituants tels que l'on a en position -6 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle, et
 - Z₇ et R₇ sont des substituants tels que l'on a en position -7 l'acide aminé L-alanyle, L-2-aminobutyryle, ou L-phénylalanyle, et
 - Z₈ et R₈ sont des substituants tels que l'on a en position -8 l'acide aminé D-alanyle ou L-alanyle, et
 - Z₉ et R₉ sont des substituants tels que l'on a en position -9 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle ou N-méthyl-L-valyle, et
 - Z₁₀ et R₁₀ sont des substituants tels que l'on a en position -10 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle ou L-leucyle, et
 - Z₁₁ et R₁₁ sont des substituants tels que l'on a en position -11 l'acide aminé N-méthyl-L-valyle, L-valyle, ou L-2-aminobutyryle, ou bien
- vi) Les substituants R₄ à R₁₁, et Z₄ à Z₁₁ sont définis comme pour la cyclosporine A, et : Z₁ et R₁ sont des substituants tels que l'on a en position -1 l'acide aminé MeBmt ou dihydro-MeBmt, et
- Z₂ et R₂ sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé α Abu, Thr, Val, ou Nva, ou bien
- vii) Les substituants R₇ à R₁₁, et Z₇ à Z₁₁ sont définis comme pour la cyclosporine A, et :
- Z₁ et R₁ sont des substituants tels que l'on a en position -1 l'acide aminé MeBmt, dihydro-MeBmt, ou 8'-hydroxy-MeBmt, et

- Z_2 et R_2 sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé α Abu, Val, Thr, Nva, ou MeOThr, et
 - Z_4 et R_4 sont des substituants tels que l'on a en position -4 l'acide aminé MeLeu, γ -hydroxy-MeLeu, MeIle, MeVal, MeThr, MeAla, MeaIle, ou MeaThr, et
 - 5 • Z_5 et R_5 sont des substituants tels que l'on a en position -5 l'acide aminé Val, Leu, MeVal, ou MeLeu, et
 - Z_6 et R_6 sont des substituants tels que l'on a en position -6 l'acide aminé MeLeu, γ -hydroxy-MeLeu, ou MeAla,
- à condition que lorsque R_4 et Z_4 signifient MeLeu, R_5 et Z_5 signifient alors MeVal ou
 10 MeLeu ou bien R_1 et Z_1 signifient 8'-hydroxy-MeBmt, ou bien

viii) Les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} définissent une cyclosporine pour laquelle le carbone en 3' du résidu en position -1 ou le carbone en β du résidu en position-2 est substitué par O-acyle ou oxo, et notamment

- Z_1 et R_1 sont des substituants tels que l'on a en position -1 un résidu de formule
 15 générale



pour laquelle -v-w- est $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ou CH=CH trans et ACYL^1 représente un groupe acyle, et

- Z_2 et R_2 sont des substituants tels que l'on a en position -2 un acide aminé α Abu, Val, Thr, Nva, ou le résidu d'un α -acide aminé β -O-acylé, et
- 20 • Z_5 et R_5 sont des substituants tels que l'on a en position -5 un acide aminé Val, ou Nva lorsque l'on a simultanément un acide aminé Nva en position -2, et

- Z₈ et R₈ sont des substituants tels que l'on a en position -8 un acide aminé (D)-Ala, un résidu d'un α -acide aminé β -O-acylé ou β -hydroxylé ayant la configuration (D), et
- les substituants en position -4, -6, -7, et -9 à -11 sont définis comme pour la cyclosporine A,

un ou des groupements hydroxy et/ou un ou des atomes d'azote non-méthylés en position α et/ou tout autre groupement acide déprotonable présents dans ladite formule générale (II) étant éventuellement déprotonés ou sous forme protégée.

4. Procédé selon les revendications 1 à 3 caractérisé en ce que le dit sel métallique de l'hexaméthylidisilazane est un sel alcalin de l'hexaméthylidisilazane.

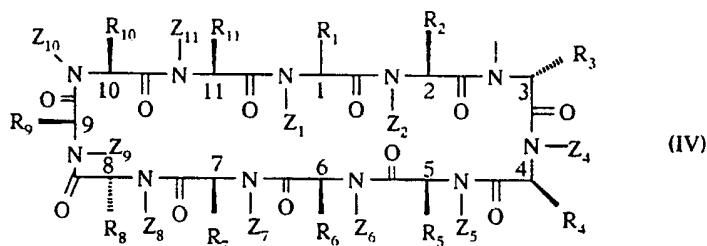
5. Procédé selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le dit sel métallique de l'hexaméthylidisilazane est choisi parmi le sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane, le sel de sodium de l'hexaméthylidisilazane ou le sel de potassium de l'hexaméthylidisilazane.

6. Procédé selon les revendications 1 à 5 caractérisé en ce que en outre, le dit sel métallique de l'hexaméthylidisilazane est utilisé en quantité comprise entre 20 et 30 équivalents molaire.

7. Procédé selon les revendications 1 à 6 caractérisé en ce que, lorsque le traitement de la cyclosporine est effectué en présence d'un halogénure de métal, le dit halogénure de métal est choisi parmi le chlorure de lithium, le chlorure de césium, le fluorure de césium, le chlorure cuivreux ou le chlorure mercurique.

8. Procédé selon les revendications 1 à 7 caractérisé en ce que, lorsque le traitement de la cyclosporine est effectué en présence d'un halogénure de métal, le dit halogénure de métal est en outre utilisé en quantité comprise entre 2 et 8 équivalents molaire.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que en outre, le traitement de la cyclosporine s'effectue dans un éther aliphatique ou cyclique, un hydrocarbure aromatique, ou bien un mélange de ces solvants.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que en outre, le traitement de la cyclosporine s'effectue à une température comprise entre -40°C et 0°C.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que en outre, le traitement de la cyclosporine s'effectue avec un ratio (poids/poids) de cyclosporine mise en jeu par rapport au poids total de la solution qui est inférieur ou égal à 10%.
12. Utilisation du polyanion préparé selon l'une des revendications précédentes pour la préparation de dérivés de cyclosporine de formule générale :

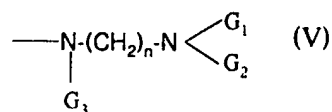


pour laquelle :

- 1) les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis dans la revendication 3 en i), et R_3 représente un substituant -S-Alk- R° pour lequel :
- Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
 - R° représente
- soit un radical carboxy ou alkyloxy-carbonyl,
 - soit un radical -NG₁G₂ pour lequel G₁ et G₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène, ou des radicaux alkyle, alcényle (2 à 4C), cycloalkyle (3 à 6C), phényle éventuellement substitué (par un atome d'halogène, alkyloxy,

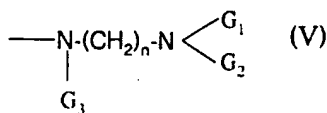
alkyloxy-carbonyle, amino, alkylamino ou dialkylamino), ou représentent des radicaux benzyle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé contenant 5 ou 6 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes, ou pour lequel G_1 et G_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle contenant 4 à 6 chaînons, saturé ou insaturé, pouvant
5 contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par alkyle, phényle ou benzyle,

- soit un radical de formule générale :



pour lequel G_1 et G_2 sont définis comme ci-dessus, G_3 représente un atome
10 d'hydrogène ou un radical alkyle et n est un nombre entier de 2 à 4, les portions ou radicaux alkyle définis ci-dessus étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien

- 2) les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis dans la revendication 3 en ii), et R_3 représente $-S-CH_3$ ou un substituant $-S-Alk-R^\circ$ pour lequel :
- 15 – Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
- R° représente
- soit un radical hydroxy, carboxy ou alkyloxy-carbonyle,
 - soit un radical $-NG_1G_2$ ou un radical de formule générale :

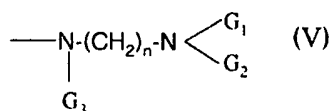


20

tels que définis ci-avant,

- 3) les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis dans la revendication 3 en iii), et R_3 est un radical de structure $-S-Alk-R^\circ$ pour lequel :

- Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
- R° représente
 - soit un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, carboxy ou alkyloxy-carbonyle,
 - 5 • soit un radical -NG₁G₂ pour lequel G₁ et G₂ identiques ou différents représentent des atomes d'hydrogène, ou des radicaux alkyle, cycloalkyle (3 à 6C), phényle éventuellement substitué (par un atome d'halogène, alkyloxy, alkyloxy-carbonyle, amino, alkylamino ou dialkylamino), ou représentent des radicaux benzyle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé contenant 5 ou 6 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes,
 - 10 • ou pour lequel G₁ et G₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par alkyle,
 - soit un radical de formule générale :



- 15 tel que défini précédemment, ou bien
- 4) les substituants R₁ à R₁₁ et Z₁ à Z₁₁ sont tels que définis dans la revendication 3 en iv), et R₃ est un substituant :
- alkyle en C₂ à C₆, alcényle, alcynyle, linéaires ou ramifiés, ces groupes pouvant encore être substitués par un groupe hydroxy, amino, alkylamino en C₁ à C₄,
 - 20 dialkylamino en C₁ à C₃, alkyloxy, ou acyloxy, ou
 - COOG₄ ou CONHG₄, G₄ étant un alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié, ou
 - -Y-G₅ dans laquelle Y = S, O, et G₅ est un alkyle en C₁ à C₄, un alcényle ou un alcynyle, linéaires ou ramifiés, et dans laquelle si Y = S, G₅ peut être aussi un aryle ou
 - 25 un hétéroaryle, ou
 - un groupement halogène, ou cyano, ou

- CHG_6G_7 , dans laquelle G_6 est un atome d'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, phényle, et G_7 est un atome d'hydrogène, ou un groupe hydroxy, halogène, amino, alkylamino en C_1 à C_4 , dialkylamino en C_1 à C_4 , acyloxy, *t*-butoxycarbonyl-amino-éthoxy-éthoxy-acétyloxy, ou alkylloxycarbonyl, ou bien

- 5 5) Les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis dans la revendication 3 en v), et R_3 est un groupement tel que l'on a en position -3 un résidu α -(méthylmercapto)-sarcosyl ou N-méthyl-(D)-alanyl, ou bien
- 6) Les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis dans la revendication 3 en vi), et R_3 est un groupement C_{1-6} alkyle, halogéno C_{1-6} alkyle, hydroxy C_{1-6} alkyle, mercapto C_{1-6} alkyle, amino C_{1-6} alkyle, C_{2-5} alkoxycarbonyl-amino-(C_{1-4} alkyle), nitro C_{1-6} alkyle, cyano C_{1-5} alkyle, C_{1-6} alkoxy-(C_{1-6} alkyle), C_{1-6} alkylthio-(C_{1-6} alkyle), C_{2-7} alcanoyloxy-(C_{1-6} alkyle), C_{2-7} diazalcanoyloxy-(C_{1-6} alkyle), carboxy-(C_{1-6} alkyle), C_{2-7} alkoxycarbonyl-(C_{1-6} alkyle), aminocarbonyl-(C_{1-4} alkyle), aminocarbonyloxy-(C_{1-4} alkyle), amino-(C_{1-4} alcanoyloxy)-(C₁₋₄alkyle), amino-(C_{2-7} alkoxycarbonyl)-(C₁₋₄alkyle), C_{2-7} alkylcarbonyl, C_{2-7} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylthio, hydroxy- C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkoxy-(C_{1-6} alkylthio), C_{2-11} alcanoyloxy-(C_{2-4} alkylthio), C_{2-11} alcanoyloxy-(C_{2-4} alkylsulfinyle), C_{2-11} -alcanoyloxy-(C_{2-4} alkylsulfonyl), aminocarbonyloxy-(C_{2-4} alkylthio), C_{2-11} amino-alcanoyloxy-(C_{2-4} alkylthio), aminocarbonyloxy-(C_{2-4} alkylsulfinyle), aminocarbonyl-oxy-(C_{2-4} alkylsulfonyl), aminoalcanoyloxy-(C_{2-4} alkylsulfinyle), aminoalcanoyloxy-(C_{2-4} alkylsulfonyl), aminocarbonyl, C_{3-6} alcényle, C_{3-6} alcynyle, halogéno C_{3-6} alcényle, halogéno C_{3-6} alcynyle, hydroxy C_{3-6} alcényle, aryl-(C_{1-6} alkyle), aryl-(C_{1-6} alkyle) hydroxylé, aryl-(C_{3-6} alcényle), aryl-(C_{3-6} alcynyle), aryl-(C_{3-6} alcényle) hydroxylé, aryl-(C_{3-6} alcynyle) hydroxylé, arylthio, hétéroarylthio, aryl-(C_{2-5} alkoxycarbonylamino)-(C_{1-4} alkyle), halogène, cyano, ou un groupe de formule $\text{Q}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-$ pour laquelle n est 1, 2, ou 3, et Q est amino, ou bien
- 10
- 15
- 20
- 25

7) les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis dans la revendication 3 en vii), et R_3 est un groupement tel que l'on a en position -3 un acide aminé (D)-MeAla, ou bien

8) les substituants R_1 à R_{11} et Z_1 à Z_{11} sont tels que définis dans la revendication 3 en viii), et R_3 est un groupement tel que l'on a en position -3 un α -acide aminé N-méthylé en position α et ayant la configuration (D),

par addition sur le dit polyanion d'un agent électrophile, les fonctions de la cyclosporine mise en jeu pouvant interférer avec la réaction ayant été le cas échéant préalablement protégées, suivie de l'élimination le cas échéant du/des radicaux protecteurs, puis éventuellement des étapes de séparation et de purification.

13. Procédé de préparation de dérivés de cyclosporine substitués en position -3 caractérisé en ce que l'on prépare un polyanion par traitement d'une cyclosporine par un sel métallique de l'hexaméthylidisilazane, éventuellement en présence d'un halogénure de métal, puis l'on additionne un agent électrophile, les radicaux hydroxy présents sur la cyclosporine pouvant éventuellement interférer avec la réaction étant préalablement protégés, puis l'on élimine le cas échéant les radicaux protecteurs et/ou transforme éventuellement le produit obtenu en un sel lorsqu'ils existent.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 99/01480

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K7/64 A61K38/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 194 972 A (SANDOZ AG ;SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 17 September 1986 (1986-09-17) page 16, paragraph 3; claims 3,5,6 ---	1-13
Y	SEEBACH D ET AL: "MODIFICATION OF CYCLOSPORIN A (CS): GENERATION OF AN ENOLATE AT THESARCOSINE RESIDUE AND REACTIONS WITH ELECTROPHILES" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 76, no. 4, 1993, pages 1564-1590, XP002022424 schemes 1 and 2 compounds 12a,b and 13a,b table 1 --- -/-	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 1999

Date of mailing of the international search report

27/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cervign1, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/FR 99/01480

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	T.L. RATHMAN: "Lithium reagents for syntheses." SPEC. CHEM., vol. 9, no. 5, 1989, pages 300-306, XP002098147 page 303, column 1 ----	1-13
Y	EP 0 357 428 A (WAKO PURE CHEM IND LTD) 7 March 1990 (1990-03-07) page 2, line 39 - line 43 ----	1-13
Y	S.L. BELAGALI ET AL: "A highly efficient method of N-methylation for the amino acid derivatives" INDIAN J. CHEMISTRY, vol. 34B, January 1995 (1995-01), pages 45-47, XP002098149 page 45, column 2 *Scheme 1* page 46, column 2 ----	1-13
Y	K.S. CHU ET AL.: "Asymmetric total synthesis of (+)-Jasplakinolide" J. ORGANIC CHEMISTRY, vol. 56, 1991, pages 5196-5202, XP002098148 page 5198, line 4 page 5198, column 2, last paragraph ----	1-13
Y	EP 0 379 063 A (SQUIBB & SONS INC) 25 July 1990 (1990-07-25) abstract; claim 4; example 1.H ----	1-13
A	EP 0 484 281 A (SANDOZ AG ;SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)) 6 May 1992 (1992-05-06) -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01480

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0194972 A	17-09-1986	AT 78832 T	15-08-1992
		AU 3817689 A	02-11-1989
		AU 588860 B	28-09-1989
		AU 5448586 A	18-09-1986
		DE 3686183 A	03-09-1992
		DK 109486 A	12-09-1986
		FI 860993 A	12-09-1986
		GR 860646 A	11-07-1986
		JP 2027143 C	26-02-1996
		JP 7059594 B	28-06-1995
		JP 61212599 A	20-09-1986
		NZ 215414 A	28-08-1990
		PH 22439 A	12-09-1988
		PT 82164 A,B	01-04-1986
		US 4771122 A	13-09-1988
		US 4703033 A	27-10-1987
EP 0357428 A	07-03-1990	JP 2067244 A	07-03-1990
EP 0379063 A	25-07-1990	US 4937355 A	26-06-1990
		CA 2006615 A	17-07-1990
		DE 69031780 D	22-01-1998
		DE 69031780 T	16-07-1998
		JP 2229153 A	11-09-1990
EP 0484281 A	06-05-1992	AT 148469 T	15-02-1997
		AU 649277 B	19-05-1994
		AU 8692391 A	07-05-1992
		CA 2054590 A	03-05-1992
		CS 9103297 A	13-05-1992
		DE 69124459 D	13-03-1997
		DE 69124459 T	10-07-1997
		DK 484281 T	17-02-1997
		ES 2095926 T	01-03-1997
		FI 915135 A	03-05-1992
		GR 3022592 T	31-05-1997
		HK 1005741 A	22-01-1999
		HU 212674 B	30-09-1996
		IL 99912 A	12-09-1996
		JP 2740775 B	15-04-1998
		JP 5208996 A	20-08-1993
		MX 9101869 A	01-04-1993
		PT 99410 A,B	30-09-1992
		SK 278808 B	04-03-1998
		US 5767069 A	16-06-1998
		ZA 9108718 A	03-05-1993
		PL 168609 B	29-03-1996
		RU 2085589 C	27-07-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dr. Recherche Internationale No

PCT/FR 99/01480

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07K7/64 A61K38/13				
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07K A61K				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
Y	EP 0 194 972 A (SANDOZ AG ;SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 17 septembre 1986 (1986-09-17) page 16, alinéa 3; revendications 3,5,6 ---	1-13		
Y	SEEBACH D ET AL: "MODIFICATION OF CYCLOSPORIN A (CS): GENERATION OF AN ENOLATE AT THESARCOSINE RESIDUE AND REACTIONS WITH ELECTROPHILES" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 76, no. 4, 1993, pages 1564-1590, XP002022424 *Schèmes 1 et 2* *Composés 12a,b et 13a,b* tableau 1 --- -/---	1-13		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe				
* Catégories spéciales de documents cités:				
<table border="0"> <tr> <td> "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée </td> <td> "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets </td> </tr> </table>			"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets			
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 17 septembre 1999		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 27/09/1999		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Cervigni, S		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D n de internationale No

PCT/FR 99/01480

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Categorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	T.L. RATHMAN: "Lithium reagents for syntheses." SPEC. CHEM., vol. 9, no. 5, 1989, pages 300-306, XP002098147 page 303, colonne 1 ---	1-13
Y	EP 0 357 428 A (WAKO PURE CHEM IND LTD) 7 mars 1990 (1990-03-07) page 2, ligne 39 - ligne 43 ---	1-13
Y	S.L. BELAGALI ET AL: "A highly efficient method of N-methylation for the amino acid derivatives" INDIAN J. CHEMISTRY, vol. 34B, janvier 1995 (1995-01), pages 45-47, XP002098149 page 45, colonne 2 *Scheme 1* page 46, colonne 2 ---	1-13
Y	K.S. CHU ET AL.: "Asymmetric total synthesis of (+)-Jasplakinolide" J. ORGANIC CHEMISTRY, vol. 56, 1991, pages 5196-5202, XP002098148 page 5198, ligne 4 page 5198, colonne 2, dernier alinéa ---	1-13
Y	EP 0 379 063 A (SQUIBB & SONS INC) 25 juillet 1990 (1990-07-25) abrégé; revendication 4; exemple 1.H ---	1-13
A	EP 0 484 281 A (SANDOZ AG ;SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)) 6 mai 1992 (1992-05-06) -----	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Numéro International No

PCT/FR 99/01480

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0194972 A	17-09-1986	AT 78832 T	15-08-1992
		AU 3817689 A	02-11-1989
		AU 588860 B	28-09-1989
		AU 5448586 A	18-09-1986
		DE 3686183 A	03-09-1992
		DK 109486 A	12-09-1986
		FI 860993 A	12-09-1986
		GR 860646 A	11-07-1986
		JP 2027143 C	26-02-1996
		JP 7059594 B	28-06-1995
		JP 61212599 A	20-09-1986
		NZ 215414 A	28-08-1990
		PH 22439 A	12-09-1988
		PT 82164 A,B	01-04-1986
		US 4771122 A	13-09-1988
		US 4703033 A	27-10-1987
EP 0357428 A	07-03-1990	JP 2067244 A	07-03-1990
EP 0379063 A	25-07-1990	US 4937355 A	26-06-1990
		CA 2006615 A	17-07-1990
		DE 69031780 D	22-01-1998
		DE 69031780 T	16-07-1998
		JP 2229153 A	11-09-1990
EP 0484281 A	06-05-1992	AT 148469 T	15-02-1997
		AU 649277 B	19-05-1994
		AU 8692391 A	07-05-1992
		CA 2054590 A	03-05-1992
		CS 9103297 A	13-05-1992
		DE 69124459 D	13-03-1997
		DE 69124459 T	10-07-1997
		DK 484281 T	17-02-1997
		ES 2095926 T	01-03-1997
		FI 915135 A	03-05-1992
		GR 3022592 T	31-05-1997
		HK 1005741 A	22-01-1999
		HU 212674 B	30-09-1996
		IL 99912 A	12-09-1996
		JP 2740775 B	15-04-1998
		JP 5208996 A	20-08-1993
		MX 9101869 A	01-04-1993
		PT 99410 A,B	30-09-1992
		SK 278808 B	04-03-1998
		US 5767069 A	16-06-1998
		ZA 9108718 A	03-05-1993
		PL 168609 B	29-03-1996
		RU 2085589 C	27-07-1997